

New insights in deep brain stimulation for Tourette syndrome

Citation for published version (APA):

Smeets, A. Y. J. M. (2018). New insights in deep brain stimulation for Tourette syndrome. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20180601as>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180601as](https://doi.org/10.26481/dis.20180601as)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



This general aim of this thesis is to continue the development of DBS for refractory TS patients by further exploring the effects of surgery in our own centre, including the relationships with the underlying pathophysiology, and both surgical and ethical issues. The main focus is to continue the follow-up of operated TS patients and TS patients with an indication for DBS, including both thalamic and anterior GPi DBS.

In **chapter 2** we have investigated the role of the basal ganglia (BG) and the connected cortico-basal-ganglia-thalamocortical (CBGT) pathways in the underlying pathophysiology of TS, which is still matter of considerable debate. The BG modulate movement and behaviour through a mechanism that involves changing cortical excitability. The striatum is the main input structure of the BG and controls their output through two pathways: the direct pathway from the striatum to the output nuclei (internal globus pallidus (GPi)/ substantia nigra pars reticulata (SNr)), and the indirect pathway from the striatum to the GPi/SNr through the external globus pallidus (GPe). Moreover, there is a hyperdirect pathway which bypasses the striatum and sends cortical signals directly to the subthalamic nucleus (STN) and then to the GPi/SNr. These pathways are further subdivided into functional circuits that convey motor information primarily to the posterior GPi and limbic information to the anterior GPi. Functional models of the BG have suggested potential mechanisms for hyperkinetic movement disorders like TS, which have centred on the existence of abnormalities in the motor circuits. The 'box and arrow' model depicts the global neuronal activity modulation of whole brain areas (boxes) along the CBGT pathways as a function of their connectivity (arrows). In this model, TS is explained by striatal disinhibition that leads to reduced tonic inhibition exerted by the GPi/SNr on its thalamocortical targets. The 'action selection' model accounts for the local changes in the inhibition of neuronal sub-groups within the output nuclei. In this model, TS symptoms originate from abnormal focal activation of striatal neurons, mainly due to dopaminergic dysfunction, which inhibit the activity of a sub-population of GPi neurons. This unwanted inhibition leads to disinhibition of its thalamocortical targets and can lead to an involuntary motor command to be executed in the cortex which can lead to a tic. Electrophysiology data show that the thalamus and the GPi seem to play a significant role in the underlying pathophysiology of TS. These are key structures within the CBGT pathways and by influencing them through high frequency stimulation, the signalling can be adapted and the imbalance present in the BG of TS patients restored in order to relieve symptoms. DBS seems to exert its effect by causing functional ablation which reduces information flow through the stimulated nucleus.

In **chapter 3** we report on the long-term outcome of seven refractory TS patients treated with DBS of the medial thalamus between 2001 and 2008. The target was the centromedian nucleus, substantia periventricularis and nucleus ventro-oralis internus (Cm-Spv-Voi) cross point of the thalamus. The effect on tics and side effects was evaluated with a variable follow-up duration of 12 to 78 months. Patient 1 and 2

showed good tic improvements on the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) of 81.6% (60 months) and 50% (36 months), respectively. However, side effects like reducing levels of energy and visual disturbances increased. In patient 1 the target was changed to the anterior GPi and patient 2 switched the stimulator permanently off. Patient 3 experiences still satisfying results with a tic improvement of 88.9% on the YGTSS (78 months). Patient 4 and 7 showed minor tic improvements of 34% (16 months) and 9% (60 months), respectively, and in both patients, side effects like reduced levels of energy, gaze disturbances and alteration of sexual function became more severe over time. Moreover, both patients suffered from a hardware complication; in patient 4 the entire system had to be removed due to a persisting hardware infection after a pulse generator replacement (6 years after surgery), and in patient 7 a hardware defect in the left electrode was detected and consequently the whole DBS system was removed (9 years after surgery). Since a satisfying situation with thalamic DBS had not been reached in the last years in both patients, the target was changed to the anterior GPi. Patient 5 showed a tic improvement of 27.5% on the YGTSS (12 months), was discontent with the results and went abroad for stimulation of the GPe. Patient 6 experienced several non-stimulation related side effects and developed cerebellar atrophy. Due to all these other symptoms and the lack of effect (tic improvement of 27.5% after 26 months) he turned the stimulator off and as such was lost to follow-up. Based on these results, we conclude that there seems to be an increasing disbalance of therapeutic effects and side effects at long-term follow-up after thalamic DBS, often leading to either switching the stimulator off or new surgery with a different neuro-anatomical target.

Chapter 4 reports on the results of DBS of the anterior GPi in five refractory TS patients. The target choice was based on the positive results of other groups targeting this area and our negative long-term results with thalamic DBS. This study was performed as an open label study with follow-up assessments between 12 and 38 months. Three males and two females were included with a mean age of 41.6 years (SD 9.7). The total post-operative score on the YGTSS was significantly lower than the pre-operative score (42.2 ± 4.8 versus 12.8 ± 3.8 , $P=0.043$). There was also a significant reduction on the modified Rush Video-Based Tic Rating Scale (13.0 ± 2.0 versus 7.0 ± 1.6 , $P=0.041$) and in the total number of video-rated tics (259.6 ± 107.3 versus 49.6 ± 24.8 , $P=0.043$). No significant difference on the comorbid behavioural disorders, mood and cognition was found, however, there was an improvement on an individual level for Obsessive-Compulsive behaviour (OCb). The final position of the active contacts within the anterior GPi was variable in our sample and no relationship between position and stimulation effects could be established. These results suggest that DBS of the anterior GPi is effective in reducing tic severity, and possibly also OCb, in refractory TS patients without serious adverse events or side effects.

Chapter 5 describes our electrophysiology recordings during DBS surgery targeting the anterior GPi in eight awake TS patients. The neuronal activity in the anterior GPe/GPi,

part of the limbic BG circuit, was analysed. A total of 235 single neurons were recorded and the neurons were identified as GPe (n=77) or GPi (n=158) neurons based on their location and trajectory history. The baseline firing rate of the globus pallidus neurons was low in TS patients. We found firing rates of 48.25 ± 3.4 spikes/sec and 50.9 ± 2.6 spikes/sec (mean \pm SEM) for GPe and GPi neurons, respectively. While the firing rates were similar between GPe and GPi neurons, the firing patterns of the neurons in each nucleus were different. Tic dependent transient rate changes were found in the activity of the individual neurons of both segments around the time of the tic (in 44.1% of GPe neurons and in 41.7% of GPi neurons). In both nuclei, half of the responding neurons displayed a decrease in activity around the time of a tic. Despite phasic tic-related changes in the firing rate of individual neurons, the mean firing rate of both nuclei did not phasically change during tic occurrence. Neither oscillatory activity of individual neurons nor correlations in their interactions were observed. Our results demonstrate the involvement of the limbic pathway in the underlying pathophysiology of TS and point to tonic and phasic modulations BG of output as a key mechanism underlying the abnormal state of the disorder and the expression of individual tics, respectively.

Chapter 6 describes a modified cement-based fixation of the DBS electrode to prevent unintended migration. This unintended electrode migration occurs in up to 10% of cases and may result in no or suboptimal therapeutic effects making a second surgery necessary. The cement-based fixation method has been our method of choice several years and we modified this method by adding anchoring screws to increase the robustness.

Chapter 7 deals with the ethical issues associated with DBS of adolescent TS patients. We discuss ethical problems encountered in two adolescent TS patients treated with DBS of the anterior GPi and systematically review the scarce literature on the topic. Three years after surgery one patient experienced a spontaneous tic reduction of more than 50% and did not require stimulation anymore. The second patient went through a period of behavioural disturbances that interfered with optimal programming, but eventually experienced a 70% tic reduction. Only 16 surgeries in TS patients under 25 years have been reported, none of which pays attention to ethical aspects of this treatment. In adolescent TS patients, DBS carries the risk of becoming unnecessary later due to spontaneous remission. Unfortunately, since chronicity cannot be predicted, it cannot be used to indicate DBS. Moreover, reduced compliance due to behavioural disturbances that may occur in this age period can interfere with treatment. The ethical discussion about DBS in adolescent TS patients is important and should precede future practices and accompany the current practice of indication and treatment.

The general discussion in **chapter 8** addresses questions about the underlying pathophysiology of TS and reflects on what has been learned thus far about thalamic and anterior GPi DBS in refractory TS patients. Recommendations for clinical practice and challenges for future research are discussed.

Samenvatting



Het algemene doel van dit proefschrift is bij te dragen aan de ontwikkeling van diepe hersenstimulatie (DBS) bij patiënten met een refractaire vorm van het Syndroom van Gilles de la Tourette (TS). De focus ligt op het beschrijven van nieuwe bevindingen over de onderliggende pathofysiologie en het verkrijgen van nieuwe inzichten over de effecten van thalamische en pallidale DBS bij refractaire TS patiënten.

In **hoofdstuk 2** hebben we de rol van de basale ganglia (BG), en de daarmee verbonden cortico-basale-ganglia-thalamocorticale (CBGT) circuits, onderzocht in de onderliggende pathofysiologie van TS, een onderwerp van continue discussie. De BG moduleren beweging en gedrag door het veranderen van de corticale prikkelbaarheid. Het striatum is de belangrijkste input structuur van de BG en controleert de output door middel van twee pathways: de directe pathway van het striatum naar de output kernen van de BG (globus pallidus internus (GPI)/substantia nigra pars reticulata (SNr)), en de indirecte pathway van het striatum naar de GPI/SNr door de globus pallidus externus (GPe). Daarnaast is er nog een hyperdirecte pathway welke corticale signalen direct naar de nucleus subthalamicus (STN) stuurt en dan naar de GPI/SNr. Deze pathways worden verder onderverdeeld in functionele pathways waarbij motorische informatie voornamelijk naar de posterieure GPI gestuurd wordt en limbische informatie naar de anterieure GPI. Functionele modellen van de BG hebben potentiële mechanismen voor hyperkinetische bewegingsstoornissen zoals TS voorgesteld, welke zich concentreren op afwijkingen binnen de motorische circuits. Het 'box and arrow' model beschrijft de globale modulatie van de neuronale activiteit van hele hersengebieden (boxes) langs de CBGT circuits als een functie van hun connectiviteit (arrows). In dit model wordt TS verklaard door disinhibitie in het striatum wat leidt tot verminderde tonische inhibitie van de GPI/SNr op de thalamocorticale doelgebieden. Het 'action selection' model beschrijft lokale veranderingen in de inhibitie van neuronale subgroepen binnen de output kernen. In dit model ontstaan de symptomen van TS vanuit abnormale focale activatie van neuronen in het striatum, met name door dopaminerge dysfunctie, welke de activiteit van een subpopulatie van GPI neuronen inhiberen. Deze ongewilde inhibitie leidt tot disinhibitie van de thalamocorticale doelgebieden en kan leiden tot een onwillekeurige motorische opdracht in de cortex en tot het ontstaan van een tic. Elektrofysiologie data tonen dat de thalamus en de GPI een significante rol spelen in de onderliggende pathofysiologie van TS. Beide zijn belangrijke structuren binnen het CBGT circuit en door ze te beïnvloeden met hoogfrequente stimulatie, kan de signalering door de BG aangepast worden. DBS lijkt zijn effect uit te voeren door functionele ablatie te veroorzaken waardoor de informatie geleiding door de gestimuleerde kern verminderd wordt. Het voornaamste doel van DBS is om de disbalans in de BG, welke aanwezig is bij TS, te herstellen en symptomen te verlichten.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de langetermijnresultaten van zeven patiënten met een refractaire vorm van TS welke behandeld zijn middels DBS van de mediale thalamus tussen 2001 en 2008. De target was het kruispunt van centromediane nucleus –

substantia periventricularis – nucleus ventro-oralis internus (Cm-Spv-Voi) van de thalamus. Het effect op tics en bijwerkingen werd geëvalueerd met een variabele follow-up duur van 12 tot 78 maanden. Patiënt 1 en 2 toonden een goede verbetering in tics van 81.6% (60 maanden) en 50% (36 maanden) op de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), respectievelijk. Echter, bijwerkingen zoals energieverlies en visuele stoornissen namen in de loop van de tijd toe. Bij patiënt 1 werd daarop de target aangepast middels een 2^e DBS operatie naar de anterieure GPI. Bij patiënt 2 werd in overleg besloten om de stimulator definitief uit te zetten. Patiënt 3 ervaart nog steeds een goed effect van zijn DBS met een verbetering van 88.9% op de YGTSS (78 maanden). Patiënt 4 en 7 toonden een minimale verbetering van tics van respectievelijk 34% (16 maanden) en 9% (60 maanden). Bij beide patiënten namen bijwerkingen, waaronder energieverlies, visusstoornissen en seksuele functiestoornissen toe in de loop van de tijd. Daarnaast trad in beide gevallen een hardware complicatie op; bij patiënt 4 moest het hele DBS systeem verwijderd worden door een persisterende hardware infectie na het vervangen van de pulsgenerator (6 jaar postoperatief), en bij patiënt 7 werd een hardware defect in de linker elektrode gevonden waardoor het hele systeem verwijderd werd (9 jaar postoperatief). Bij beide patiënten was er de laatste jaren geen sprake meer van een acceptabel effect van de DBS en daarom werd besloten de target te wijzigen naar de anterieure GPI. Patiënt 5 toonde een verbetering van 27.5% op de YGTSS (12 maanden) en is naar het buitenland gegaan om een DBS van de globus pallidus externus te laten verrichten. Verdere follow-upgegevens ontbreken. Patiënt 6 ontwikkelde postoperatief cerebellaire atrofie met een scala aan klachten (onder andere lethargie, dysartrie en loopstoornissen), die geen relatie hadden met de stimulatie. Daarnaast was het effect op tics minimaal (34% verbetering na 26 maanden) en is besloten om de stimulator uit te zetten. Deze resultaten tonen dat er op de lange termijn een toenemende disbalans lijkt te zijn tussen therapeutische effecten en bijwerkingen van thalamische DBS. Dit zorgt er vaak voor dat de stimulator of uitgezet worden of dat er een nieuwe operatie plaatsvindt met een andere neuroanatomisch target.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van DBS van de anterieure GPI in vijf patiënten met een refractaire vorm van TS. De target keuze was gebaseerd op de positieve resultaten van anderen welke dit gebied stimuleren en onze eigen negatievere lange termijn resultaten met thalamische DBS. Deze studie is uitgevoerd als een open label studie met een variabele follow-up duur van 12 tot 38 maanden. Drie mannen en twee vrouwen werden geïnccludeerd met een gemiddelde leeftijd van 41.6 jaar (SD 9.7). De totale postoperatieve score op de YGTSS was significant lager dan de preoperatieve score (42.2 ± 4.8 versus 12.8 ± 3.8 , $P=0.043$). Er was ook een significante verbetering op de modified Rush Video-Based Tic Rating Scale (13.0 ± 2.0 versus 7.0 ± 1.6 , $P=0.041$) en in het totale aantal video-gescorede tics (259.6 ± 107.3 versus 49.6 ± 24.8 , $P=0.043$). Er werden geen significante verschillen gevonden in comorbide gedragsstoornissen, stemming en

cognitie. Echter, er op een individueel level was er een verbetering in obsessief-compulsief gedrag. De uiteindelijke positie van de actieve contacten van de definitieve elektrode binnen de anterieure GPi was variabel in onze groep en er kon geen relatie gevonden worden tussen de positie en de stimulatie effecten. Deze resultaten tonen aan dat DBS van de anterieure GPi effectief is in het verminderen van tics, en mogelijk ook obsessief-compulsief gedrag, bij refractaire TS patiënten zonder dat er sprake is van ernstige bijwerkingen.

Hoofdstuk 5 gaat over onze elektrofysiologie metingen tijdens DBS operaties van acht wakkere TS patiënten met als target de anterieure GPi. De neuronale activiteit in de anterieure GPe/GPi, onderdeel van het limbische CBGT circuit, werd geanalyseerd. In totaal werden 235 afzonderlijke neuronen geregistreerd en deze werden geïdentificeerd als GPe (n=77) of GPi (n=158), gebaseerd op locatie en traject geschiedenis. De basis vuursnelheid van de globus pallidus neuronen was laag in TS patiënten. We vonden vuursnelheden van 48.25 ± 3.4 pieken/sec en 50.9 ± 2.6 pieken/sec (gemiddelde \pm SEM) voor GPe neuronen en GPi neuronen, respectievelijk. Terwijl de vuursnelheden gelijk waren tussen de GPe en GPi neuronen, waren de vuurpatronen van de neuronen in de afzonderlijke kernen verschillend. Tic gerelateerde en voorbijgaande veranderingen in vuursnelheid werden gezien in de activiteit van de individuele neuronen van beide kernen rond het moment van de tic (bij 44.1% van de GPe neuronen en bij 41.7% van de GPi neuronen). In zowel de GPe als de GPi liet de helft van deze reagerende neuronen een afname in activiteit zien rond het moment van de tic. Ondanks deze fasische tic-gerelateerde veranderingen in vuursnelheid van individuele neuronen, veranderde de gemiddelde vuursnelheid van beide kernen niet tijdens een tic. Zowel oscillaties van individuele neuronen als correlaties in hun interacties werden niet gevonden. Onze resultaten demonstreren dat het limbische circuit betrokken is bij de onderliggende pathofysiologie van TS. Daarnaast tonen ze aan dat tonische en fasische verandering van de BG output een sleutelmechanisme is in de onderliggende abnormale status van de ziekte en de expressie van individuele tics, respectievelijk.

Hoofdstuk 6 beschrijft een gemodificeerde cement-fixatie van de DBS-electrode om ongewilde migratie te voorkomen. Deze ongewilde migratie treedt op bij circa 10% van de operaties en dit kan resulteren in geen of suboptimale therapeutische effecten, waardoor een tweede operatie noodzakelijk is. We hebben de afgelopen 15 jaar gebruik gemaakt van cement-fixatie en hebben deze procedure gemodificeerd door verankeringsschroeven toe te voegen om de stevigheid van de constructie te verbeteren.

Hoofdstuk 7 gaat over ethische kwesties welke geassocieerd zijn met DBS bij adolescente TS patiënten. Wij bediscussiëren de ethische problemen welke wij tegengekomen zijn bij de behandeling van twee adolescente TS patiënten met DBS van de anterieure GPi. Daarnaast analyseren we de spaarzame literatuur over dit

onderwerp. Drie jaar na de operatie was er bij één patiënt sprake van een spontane tic verbetering van 50% en hij had de stimulatie niet meer nodig. De tweede patiënt heeft postoperatief een periode van gedragsproblemen doorgemaakt welke interfereerden met optimale programmering, maar uiteindelijk was er sprake van 70% tic vermindering. Slechts 16 operaties in TS patiënten < 25 jaar zijn beschreven waarvan geen enkele aandacht bestaat aan de ethische aspecten van deze behandeling. Bij adolescenten bestaat er een risico dat DBS op termijn niet meer noodzakelijk is door spontane remissie van de ziekte. Helaas kan chroniciteit bij TS niet voorspeld worden en kan het dus ook niet gebruikt worden om de indicatie voor DBS te stellen. Daarnaast kan verminderde compliance door gedragsproblemen sneller optreden in deze levensfase wat een negatieve invloed kan hebben op de behandeling. De ethische discussie rondom DBS bij adolescente TS patiënten is belangrijk en hier moet meer aandacht voor zijn bij toekomstig onderzoek.

In de algemene discussie in **hoofdstuk 8** beschrijven we nieuwe ideeën over de onderliggende pathofysiologie van het TS. Daarnaast trekken we lering uit onze eigen ervaringen met DBS van de thalamus en de anterieure GPI bij TS patiënten. Adviezen voor de klinische praktijk en uitdagingen voor toekomstig onderzoek worden besproken.